Städtisches Krankenhaus Berlin-Reinickendorf.

Über die Bedeutung des Cholins und seiner Derivate für die Therapie.

*

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Ernst Freund
aus Stettin.

Tag der Promotion: 25. November 1933.

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

71

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Gocht.
Referent: Prof. Dr. von den Velden.
Korreferent: Prof. Geh.-Rat Dr. Goldscheider.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalt.

I. Chemie und Vorkommen. . . . . .

II. Pharmakologie. . . . . .

III. Klinische Pharmakologie des Carbaminoylcholinchlorids. .

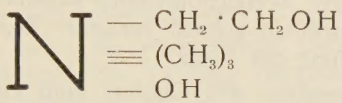
IV. Therapie. . . . . .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533918_0042

I.

Cholin ist eine quartäre Ammoniumbase, und zwar Trimethyloxaethylammoniumhydroxyd. Die Konstitutionsformel ist



Wichtig ist besonders die Alkoholgruppe C_2H_4OH, weil sie Ester bildet, wodurch die Wirksamkeit des Cholins außerordentlich erhöht wird.

Cholin wurde zuerst von Strecker (1) 1862 aus Schweine- und Rindergalle hergestellt, einige Jahre später von Diakonow (2) als Spaltungsprodukt des Lecithins erkannt. Im Gehirn wies es als erster Gulewitsch (3) nach. Von Mott und Halliburton (4) wurde reichlich Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Dementia praecox nachgewiesen. Die Autoren nehmen einen vermehrten Zerfall von Phosphatiden infolge degenerativer Prozese an. Im Tierreich findet sich Cholin in den meisten Organen und Gewebsflüssigkeiten, außer im Gehirn ist es auch in der Hypophyse nachgewiesen worden. Cholin ist auch ein normaler Bestandteil des menschlichen Schweißes, und wie Sieburg und Patzschke (5) nachwiesen, in der Menstruation sowohl im Schweiß wie im Blut um das Vielfache vermehrt. Die merkwürdigen giftigen Eigenschaften des Schweißes Menstruierender werden auf den starken Cholingehalt zurückgeführt. Auch die menotoxischen Beschwerden werden durch das Cholin bewirkt. Im Pflanzenreich ist Cholin weit verbreitet; somit ist es reichlich in den menschlichen Nahrungsmitteln enthalten.

Die erste synthetische Darstellung gelang Wurtz (6) aus Trimethylamin und Glykolchlorhydrin. Guggenheim (7) faßt das Cholin mit Aminoaethylalkohol (= Colamin), Muskarin und Glykosamin zu den Alkanolaminen zusammen. Diese bilden eine Untergruppe der biogenen Amine. Weitere Untergruppen sind u. a. die Guanidine (Kreatin, Guanidin), die Neurine und Betaine und die Imidazolverbindungen (Histamin). Auch das Adrenalin als Phenylalkanolamin gehört zu den verwandten Gruppen.

Cholin ist chemisch vor allem als Bestandteil des Lecithins bekannt. Aus diesem entsteht es mit Hilfe fermentativer Einwirkung (im Darm durch Pankreassaft) durch hydrolytische Abspaltung von der Glyzerin-

phosphorsäure. Das ist der gewöhnliche, im Tierstoffwechsel sich abspielende Vorgang. Wahrscheinlich gibt es aber auch die Entstehung aus Proteinen (Trimethylserin, Carnetin) durch Decarboxylierung (daher proteinogenes Amin). Durch Veresterung von Cholin und Fettsäuren bilden sich die Cholinester, deren pharmakologische Wirksamkeit sehr verschieden ist. Am wirksamsten ist der Essigsäureester, das Acetylcholin und ein Carbaminsäureester, das Carbaminoylcholinchlorid. Die Acetylierung von Cholin findet wahrscheinlich auch im menschlichen und tierischen Organismus statt (Lichtwitz) (8). Dale und Dudley (9) wiesen Acetylcholin zuerst in Ochsen- und Pferdemilz nach. Kapfhammer und Bischoff (10) wiesen nach eigenem Verfahren beträchtliche Mengen Acetylcholin in allen Organen und auch im Blute nach. Dieser Befund wurde jedoch von Dale sowie von Wrede und Keil (11) nicht bestätigt. Acetylcholin wird jedenfalls, von außen ins Blut gebracht, außerordentlich schnell zersetzt. Dale (12) vermutet eine fermentative Verseifung der Ester.

Außer den Fettsäureestern des Cholins sind eine Reihe anderer Säureester bekannt geworden. Das borsaure Cholin ist unter dem Namen Encytol therapeutisch verwandt worden (s. später). In jüngster Zeit wurde synthetisch ein Cholinester der Carbaminsäure hergestellt, das Carbaminoylcholinchlorid (Lentin, Dl 83, Laboratorium Merck), das in außerordentlich kleinen Dosen wirksam ist (Kraitmair (13)), so daß es an die Wirksamkeit der Hormone und Vitamine heranreicht.

II.

Die pharmakologische Bedeutung des Cholins und seiner Derivate hängt weitgehend von der Tatsache ab, daß es sich um einen körpereigenen Stoff handelt, der schon physiologischerweise im Organismus wichtige Funktionen zu erfüllen hat. Wie dies im einzelnen geschieht, ist noch unbekannt. Vermutlich ist das in den Zellen enthaltene Cholin und Acetylcholin inaktiv und tritt nur auf gewisse Reize, z. B. reflektorische Einflüsse aus der Zelle heraus in Tätigkeit (Schübel (14)). Nach Straub (15) ist Cholin ein „Potentialgift", d. h. ein Gift, das in hohen Konzentrationen von den Geweben reaktionslos vertragen wird und das erst wirkt, wenn ein „Potentialgefälle" von den Geweben zum Blut auftritt, d. h. wenn durch nervöse Regulation oder durch Einbringen antagonistischer Gifte, z. B. Adrenalin, Cholin aus den Geweben frei wird.

Von Hunt, Dale, Taveau (16) und anderen Mitarbeitern wurde zuerst die Bedeutung des Cholins und später des Acetylcholins für das parasympathische Nervensystem festgestellt. Cholin ist ein ausgesprochenes parasympathisches Reizmittel. Es verengert die Pupille, vermehrt die Speichel-, Schweiß- und Tränensekretion, führt in größeren Dosen zu Erbrechen und Durchfall, wirkt dilatierend auf Blutgefäße einschließlich der Coronar- und Nierenarterien und der Kapillaren und auf das Herz und macht dadurch Blutdrucksenkung. Diese ist eines

der hervorstechendsten Wirkungssymptome des Cholins auch beim Menschen. Die Blutdrucksenkung durch Acetylcholin ist viel ausgeprägter als die durch Cholin. Cholin macht einen deutlicheren initialen Blutdruckanstieg, dem die eigentliche Senkung folgt. Als weitere Vaguswirkung tritt Pulsverlangsamung auf. Bei atropinisierten Tieren macht Cholin bzw. Acetylcholin Blutdrucksteigerung. Diese Blutdrucksteigerung ist eine indirekte Wirkung, die durch Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren zustande kommt. Hohe Dosen von Acetylcholin machen direkte Blutdrucksteigerung (Dale (12), Feldberg und Minz (17)).

Loewi und Mitarbeiter (18) fanden, daß durch Vagusreizung im Herzen ein „Vagusstoff" entsteht, der selbst Vaguswirkung ausübt und auch auf andere Herzen übertragbar ist. Loewi machte es schon selbst wegen der außerordentlich geringen Mengen, in denen dieser Stoff wirksam ist, sehr wahrscheinlich, daß es sich um Acetylcholin handelt. Diese Annahme kann, da weitgehende Uebereinstimmung auch bei weiterer pharmakologischer Prüfung festgestellt wurde, als gesichert gelten. Durch Untersuchungen von Plattner und Kahn (19) wurden die Ergebnisse Loewis bestätigt.

Cholin ist ferner ein Peristaltik anregendes Mittel; von Magnus und seinen Schülern ist es als „Hormon der Darmbewegung" bezeichnet worden. Durch die Arbeiten aus seinem Institut (Weiland, Le Heux, Arai und v. Kühlewein (20)) wurde folgendes festgestellt: Der isolierte Kaninchendünndarm scheidet in Tyrodelösung einen Stoff aus, der Peristaltik anregend auf einen anderen Darm wirkt. Auch im Magen und Dickdarm ist dieser Stoff enthalten. Er wurde chemisch und pharmakologisch als Cholin erwiesen. Nach Entfernung der Längsmuskulatur, die den Auerbachschen Plexus enthält, tritt keine Darmerregung ein. Der Angriffspunkt ist also der Auerbachsche Plexus. Durch Acetylieren gelingt eine Wirkungssteigerung um das 500fache. Andere Cholinester sind weniger wirksam. Durch Atropin wird die Wirkung weitgehend aufgehoben. Durch den Nachweis des Cholins als natürlichen Bestandteil des Säugetierdarms konnten nun auch die scheinbar gegensätzlichen Wirkungen des Atropins auf den Darm, das mal erregt, mal lähmt, erklärt werden: Atropin hat als Grundwirkung in mittleren Dosen ebenfalls Erregung des Auerbachschen Plexus. Große Dosen machen Lähmung von Muskel- und Nervenzentren. Die zweite Atropinwirkung ist eine Hemmung des Cholineffektes. Ist nun genügend Cholin im Darm vorhanden, so kommt die Grundwirkung nicht zur Geltung, sondern nur die antagonistische Wirkung auf das Cholin. Je geringer der Cholingehalt, desto leichter wirkt also Atropin erregend. — Bei Katzen wurde auch röntgenologisch die erregende Wirkung des Cholins auf die Dünndarmperistaltik festgestellt. Der Dickdarm reagiert mit schnellerer Entleerung. Der Charakter der Darmbewegung bleibt der normale. Es tritt lediglich Beschleunigung der normalen Bewegung auf. Der durch Chloroformnarkose, durch künstliche Peritonitis oder durch Laparotomie gelähmte Darm kann durch Cholin wieder erregt werden. Dabei ist der Cholingehalt des gelähmten Darmes nicht herab-

gesetzt, es bedarf nur größerer Dosen, um die Erregung wieder herbeizuführen. Auch im Hungerzustand nimmt das Cholin im Darm nicht ab. Dagegen wird durch Morphin der Cholingehalt vermindert. Die Stopfwirkung des Morphins beruht aber nicht allein hierauf.

Außer auf die glatte Muskulatur des Verdauungskanals wirkt Cholin auf die des Uterus erregend, wie am isolierten Organ und an schwangeren Tieren nachgewiesen wurde. Auf den schwangeren Uterus ist die Wirkung stärker als auf den nichtschwangeren. Auch ist eine kontrahierende Wirkung auf den Ureter festgestellt worden, ebenso auf die Bronchien. Bei diesen kommt es außerdem zu vermehrter Sekretion (Schilf (21)). Spatz und Wiechmann (22) beobachteten Auslösung eines Asthma-bronchiale-Anfalles durch Cholin. An der Gallenblase kommt es durch Cholinester ebenfalls zur Kontraktion, wodurch Blasengalle entleert wird (Hösch, Ishyama (23)). Durch eigene Versuche, über die weiter unten berichtet wird, konnte dies bestätigt werden.

Auch auf die Skelettmuskulatur haben Cholin und Acetylcholin eine erregende Wirkung. Die am Muskel hervorgerufene Kontraktur — es handelt sich hauptsächlich um Untersuchungen an Kaltblütern — unterscheidet sich aber wesentlich von anderen „chemischen" Kontrakturen (z. B. durch Curare). Es handelt sich um eine nicht tetanische Kontraktur (Rießer, Steinhausen, Miura (24)), die nach Janssen (25) ohne Milchsäurebildung und ohne Sauerstoffvermehrung abläuft. Möglicherweise gibt es eine „vegetative Muskelinervation" (Riesser (24)). Wachholder und v. Ledebur (26) unterscheiden bei Kaltblütern (Frosch, Schildkröte) tonische Muskeln, die auf Acetylcholin mit Dauerverkürzung reagieren und ausgesprochene Bewegungsmuskeln, die nur nicht tonische Fasern besitzen.

Erst in letzter Zeit wurde mehrfach versucht, den Einfluß besonders der stärkeren Cholinester auf die Magensaftsekretion festzustellen, besonders von italienischen Autoren. Schon früher hatte Ullmann (27) mit Cholin Salzsäureproduktion bei Anazidität erzielt. Bagnaresi (28) fand bei Magengesunden durch Acetylcholin die Säuresekretion nicht, die Gesamtmagensaftsekretion dagegen erhöht. Reggiani (28) stellte nur sehr geringe Beeinflussung der Sekretion überhaupt fest, ebenso Wilkinson (29). Allodi (29) erzielte deutlichen Säureanstieg und empfahl entsprechende therapeutische Anwendung von Acetylcholin. Die von Nöll (30) beim Pawlow-Fistelhund angestellten Versuche mit Lentin (Dl 83) ergaben eine enorme Steigerung der Magensaftsekretion, wobei die Säuresekretion anscheinend prozentual nicht vermehrt wurde. Ebenso berichteten kürzlich Gebhardt und Klein (31) über starke Zunahme der wässrigen Sekretion beim Menschen durch Acetylcholin mit nur geringer, schnell vorübergehender Zunahme der Säuresekretion. Histamin bewirkte in denselben Fällen viel höhere Aziditätswerte. Ueber eigene Ergebnisse mit Dl 83 wird weiter unten berichtet; bisher liegen hierüber beim Menschen noch keine Untersuchungen vor. Die bisherigen Untersuchungen gehen also etwas auseinander und geben kein eindeutiges Bild einer Salzsäuresekretionssteigerung, wie etwa durch Histamin.

Die Beeinflussung des Blutzuckers durch Cholin ist noch weniger einheitlich geklärt. Die Mehrzahl der Autoren kam zu dem Ergebnis, daß der Blutzucker erhöht wird. Bornstein (32) erzielte durch Cholin und Acetylcholin bei Hunden eine allerdings nur geringe Erhöhung in der ersten Stunde nach der Cholingabe. Klee und Großmann (33) fanden beträchtliche Blutzuckererhöhung nach intravenöser Cholininfusion nur bei Hypertonikern zwei Stunden nach der Infusion. Kraitmair (13) stellte fest, daß der Nüchternblutzucker bei Kaninchen durch D1 83 über 100 % erhöht wurde. Dresel und Zennin (34) kamen mit Cholin beim Menschen zu entgegengesetzten Ergebnissen: bei ihnen trat Blutzuckersenkung bis vier Stunden nach der Cholingabe ein. Sie nahmen deshalb an, daß durch Cholin eine verstärkte Pankreasfunktion ausgelöst wird. Die gegensätzlichen Befunde erklären sich wohl zum Teil aus den verschiedenen Zeitabschnitten, in denen die Blutzuckerbestimmung erfolgte. Wir legten deshalb Blutzuckerkurven nach D1 83 an, die sich von 15 Minuten bis 4 Stunden nach der Injektion erstreckten (s. später). Condorelli (35) erzielte mit Insulin aus Menschenblut bei Kaninchen eine geringere Blutzuckersenkung, wenn vorher dem betreffenden Menschen Acetylcholin injiziert worden war. Demnach verursacht Acetylcholin also Hypoinsulinämie, was gleichbedeutend mit Blutzuckeranstieg wäre.

Im ersten Abschnitt wurde auf die chemische Verwandtschaft von Cholin und Histamin hingewiesen. Aus obigem ergibt sich, daß auch die pharmakologische Aehnlichkeit sehr groß ist. Histamin macht ebenfalls Blutdrucksenkung, Gefäß- und Herzerweiterung, Kontraktion der glatten Muskulatur. Daß die Magensäureproduktion durch Histamin beim Menschen viel größer ist, wurde schon gesagt. Nöll (30) stellte aber beim Hund die Ueberlegenheit von D1 83 gegenüber Histamin in bezug auf die Sekretionsmenge fest. Auf weitere Vergleiche im einzelnen einzugehen, ist hier nicht der Ort. Dale und seiner Schule, durch die in hervorragender Weise unser Wissen über Cholin und seine Derivate vermehrt wurde, verdanken wir auch die grundlegenden Arbeiten über die Pharmakologie des Histamins. Ueber seine physiologische Bedeutung ist jedoch noch weit weniger bekannt als über die des Cholins. Jedenfalls ist auch Histamin ein körpereigener Stoff. Es sei hier auf die zusammenfassende Arbeit von Küppers (36) verwiesen.

Sehr interessant sind die pharmakologischen Beziehungen zwischen Hypophysenextrakt und Cholin. Die Wirkungsverwandtschaft ist hier noch größer als zwischen Cholin und Histamin, vor allem in bezug auf Magen-Darmkanal, Gefäße und Blutdruck. Wie schon erwähnt, wurde in der Hypophyse Cholin nachgewiesen (auch Histamin enthält sie). Die cholinähnliche Wirkung beruht aber nicht hierauf, sondern auf anderen Bestandteilen, besonders Hinterlappenhormonen. Pituitrin, Pituglandol, Hypophysin haben eine in den meisten Punkten ähnliche Wirkung wie Cholin. Von den isolierten Hinterlappenhormonen seien Vasopressin mit blutdrucksenkender, blutzuckererhöhender und pe-

ristaltikerregender, Tonephin mit ausgesprochener Diurese hemmender Wirkung erwähnt. Im Hinblick auf die sonst gleichen Wirkungen untersuchten wir, ob auch Cholinester diese wichtige Wirkung des Hypophysenextrakts, die Diuresehemmung, ausübt (s. später). Kraitmair fand beim Hund durch D1 83 keine Veränderung der Harnabsonderung. Klee und Großmann (33) sahen durch Cholin gelegentlich Diuresezunahme. Sonst sind uns Arbeiten über den Einfluß des Cholins und seiner Derivate auf die Diurese nicht bekannt geworden.

III.

Der von der Firma Merck hergestellte Carbaminsäureester des Cholins, als Lentin oder D1 83 bezeichnet, hat seine außerordentlich starke pharmakologische Wirksamkeit am Tier nach den Untersuchungen von Kraitmair (13) und Nöll (30) erwiesen. Er hat vor anderen Cholinestern den Vorteil, daß er leicht löslich, unbegrenzt haltbar und auch vom Verdauungskanal aus wirksam ist. Insofern wäre er für eine therapeutische Anwendung besonders geeignet. Wir untersuchten nun, wieweit sich am kranken und gesunden Menschen die im Experiment festgestellte Wirksamkeit bestätigen ließ, um so Anhaltspunkte für eine therapeutische Anwendung zu gewinnen[1]).

Bei der Katze ist nach Kraitmair schon durch kleinste Bruchteile eines Milligramms D1 83 eine Blutdrucksenkung infolge Gefäßerweiterung festzustellen. Die Wirkung übertrifft die des Acetylcholins um etwa das Zehnfache, die Senkung ist von erheblich längerer Dauer. Beim Menschen wurde von uns in allen untersuchten Fällen eine Blutdrucksenkung nach subkutaner Injektion von 0,00005—0,0003 g D1 83 festgestellt. Die Senkung war nach 0,05 bzw. 0,1 mg geringer als nach 0,2 mg; 0,3 mg wurde nur einmal gegeben, wobei kollapsähnliche Symptome und subjektiv sehr unangenehm empfundene Nebenwirkungen auftraten (starker Schweißausbruch, Uebelkeit, Hitze im Kopf, hochgradiges Schwächegefühl), so daß wir von weiteren Versuchen mit dieser Dosis Abstand nahmen. Die erzielte Senkung war bei Hypertonikern verhältnismäßig nicht stärker als bei Normotonikern. Sie hielt mehrere Stunden an (s. Tabelle 1).

Ein leichter Blutdruckanstieg 1—2 Minuten nach der Injektion wurde mehrfach beobachtet (Beispiel 2 u. 4). In der Regel war nach 5 Minuten schon eine Blutdrucksenkung zu verzeichnen, das Optimum der Senkung nach 30—40 Minuten. Ein verzögertes Eintreten der Senkung und des Optimums wie in Beispiel 1 war die Ausnahme.

Wir versuchten dann durch längerdauernde tägliche Verabreichung von D1 83 (per os täglich 0,002 oder subkutan täglich 0,0001 g) bei Hypertonien eine Dauersenkung des Blutdrucks zu erzielen, was nicht

---

[1]) Von der Firma Merck wurde uns freundlicherweise eine ausreichende Menge des Präparates D1 83 in Ampullen und in Tabletten zur Verfügung gestellt.

Tabelle 1.

1. Beispiel: Pat. W. S. Riva Rocci 123/85
arteriosklerotische Gangrän 0,0001 g D1 83 subk.

nach	5	min.	RR 123/85
„	10	„	118/80
„	20	„	110/80
„	35	„	112/75
„	45	„	110/75
„	60	„	105/70
„	90	„	105/75
„	120	„	105/75
„	150	„	115/85

2. Beispiel: Pat. F. D. Riva Rocci 208/110
Hypertonie 0,0002 g D1 83 subk

nach	1	min.	RR 213/115
„	5	„	195/95
„	10	„	180/90
„	20	„	175/95
„	30	„	170/90
„	40	„	175/100
„	60	„	180/105

3. Beispiel: Pat. O. G. Riva Rocci 155/100
Arteriosklerose 0,0002 g D1 83 subk

nach	10	min.	RR 135/90
„	20	„	133/90
„	35	„	132/93
„	70	„	133/90
„	90	„	140/94
„	150	„	133/95
„	240	„	142/95

4. Beispiel: Pat. H. G. Riva Rocci 230/110
Hypertonie 0,0002 g D1 83 subk

nach	1	min.	RR 240/125
„	5	„	220/110
„	10	„	210/120
„	15	„	200/100
„	20	„	190/110
„	30	„	190/100
„	40	„	190/100
„	50	„	190/100
„	60	„	200/110
„	90	„	200/110
„	3	Std.	200/110
„	5	„	200/120

eindeutig gelang. Die Blutdrucksenkung, die eintrat, konnte bei Aussetzen des Präparates auch durch Bettruhe und Diät allein erhalten werden. Verglichen wir bei einem derartigen Kranken den Morgen-Blutdruck und den Nachmittags-Blutdruck bei Medikation von D1 83 am Vormittag, so war der Nachmittags-Blutdruck stets etwas höher als der Morgen-Blutdruck, ein Beweis, daß die Blutdrucksenkung durch D1 83 nur eine vorübergehende war. Subjektive Beschwerden wurden außer gelegentlichem leichten Hitzegefühl und feuchtwerdender Haut bei dieser Therapie nicht angegeben. Eine Verwendung als Therapeutikum kommt also für die Hypertonie nach unseren Beobachtungen kaum in Frage.

Am Kaninchen stellte Kraitmair, wie schon erwähnt, fest, daß der Blutzucker durch 0,1 mg pro kg i. V. um 100 % erhöht wird. Es handelt sich hier also um viel größere Dosen als bei der Blutdrucksenkung. Für den Menschen kam eine entsprechende Vergrößerung der Dosen wegen der Nebenwirkungen nicht in Frage. Ueber die verschiedenen Ergebnisse der Untersuchungen über Blutzuckerbeeinflussung beim Menschen wurde schon berichtet. Wir prüften die Wirkung von D1 83 auf den Blutzucker bei einer Reihe von Diabetikern.

Beim Gesunden bestand kein nennenswerter Einfluß auf die nüchtern-Blutzuckerkurve, vielleicht ein leichter Anstieg 45 Min. nach der Injektion (Tabelle 2, Beisp. 1).

Bei Diabetikern trat in der Regel ein geringer initialer Anstieg ein, dem eine stärkere länger dauernde Blutzuckersenkung folgte (Tabelle 2, Beisp. 2 und 3). Ein sofortiger Blutzuckerabfall ohne anfänglichen Anstieg trat bei einem schweren jugendlichen Diabetes auf (Tabelle 2, Beisp. 4). Es gab auch vereinzelte Fälle von Diabetes, wo der Einfluß auf den Blutzucker nicht eindeutig war. Im ganzen trat aber auch in diesen Fällen eher eine Senkung als eine Erhöhung ein (Tabelle 2, Beisp. 5).

Ein länger dauernder Blutzuckeranstieg wurde nie beobachtet, auch nicht bei Hypertonikern (Beisp. 2 ist ein Hypertoniker (vgl. Klee und Großmann) (33)). Vergleiche zwischen diesen früheren und unseren Versuchen lassen sich aber insofern schlecht ziehen, als Klee und Großmann ihre Versuche mit einem ganz anderen Präparat, Cholinchlorid, und ganz anderer Technik, intravenöser Infusion, gemacht haben. Auch die Dosierung läßt sich deshalb nicht vergleichen, und gerade auf diese kommt es sehr an, da durch verschiedene Dosierung unter Umständen gegensätzliche Wirkungen hervorgerufen werden. Immerhin stimmen unsere Ergebnisse überein mit denen von Bornstein und Vogel (32), die auch in der ersten Stunde geringen Blutzuckeranstieg fanden, und mit denen von Dresel und Zennin (34), die in längeren Zeitabschnitten beim Menschen Senkung feststellten. Es besteht somit zwischen den früheren Befunden kein eigentlicher Gegensatz.

Wie uns der wissenschaftliche Mitarbeiter der Firma Merck, Dr. Stahlschmidt, liebenswürdigerweise mitteilte, liegen auch von anderer Seite Untersuchungsergebnisse über Blutzuckersenkung bei Diabetikern,

Tabelle 2.

Beispiel 1:

W. H., 22 J. ♂	nüchtern			nach	15'	45'	75'	105'	150'	210'
Blutzucker	103	0,0002	D1 83	103	114	107	115	114	114	

Beispiel 2:

O. G., 46 J. ♂	nüchtern			nach	20'	40'	60'	90'	120'	180'	240'
Blutzucker	182	0,0001	D1 83	196	196	172	179	160	136	139	

Beispiel 3:

A. W., 70 J. ♀	nüchtern			nach	15'	30'	60'	90'	120'	180'
Blutzucker	224	0,0002	D1 83	230	244	211	220	200	207	

Beispiel 4:

G. R., 24 J. ♀	nüchtern			nach	15'	45'	130'	160'	220'
Blutzucker	340	0,0002	D1 83	331	323	328	310	275	

Beispiel 5:

E. A., 53 J. ♂	nüchtern			nach	20'	40'	60'	90'	150'	210'
Blutzucker	258	0,0002	D1 83	241	254	249	247	232	239	

auch bei längerer Verabreichung von D1 83, vor. Ob sich für die Diabetestherapie hieraus Möglichkeiten ergeben, läßt sich augenblicklich noch schlecht entscheiden.

Unsere Untersuchungen über die Diuresewirkung des D1 83 wurden so angestellt, daß beim selben Patienten der Vollhardsche Wasserversuch im Abstand von einigen Tagen ohne und mit D1 83 ausgeführt wurde. Der Pat. trank 1—1½ Liter dünnen Tees, die Injektion von 0,0002 g erfolgte, sobald die Flüssigkeitsmenge ausgetrunken war. Die Urinmessung erfolgte in den ersten vier Stunden halbstündlich. Es ergab sich in allen untersuchten Fällen bis auf eine Ausnahme, besonders deutlich beim Nierengesunden, eine Verzögerung der Diurese meist mit Verminderung der 4-Stunden-Menge. Verzögert einsetzende, dann aber vermehrte Diurese, genau wie es als Hypophysenwirkung beschrieben wird (Lichtwitz (8), Tannhauser (37)), sahen wir in einem Fall einer Hypertonie mit starker Herzhypertrophie und leichter Schrumpfniere ohne Niereninsuffizienz (Tabelle 3, Beispiel 1) und in einem Fall ab-

geklungener Polyarthritis mit kompensiertem Mitralklappenfehler (Tabelle 3, Beispiel 2). Diuresehemmung war am ausgeprägtesten bei zwei vegetativ-labilen, nierengesunden Frauen, also bei leicht ansprechbarem vegetativen Nervensystem. Bei beiden war die 4-Stunden-Menge beträchtlich geringer als im einfachen Wasserversuch (Beisp. 3 und 4). Die Haupturinportion wurde bei der einen nach 1½ Stunden genau wie bei der einfachen Belastung, bei der anderen um eine halbe Stunde verzögert ausgeschieden. Der Wasserstoß als solcher hat schon eine starke diuretische Wirkung, so daß im Ueberschuß ausgeschieden wurde. Keine Hemmung, sogar etwas beschleunigte Entleerung trat bei einer subakuten Glomerulo-Nephritis auf. Weitere Nephritisfälle wurden noch nicht untersucht.

Eine Erklärung der Diurese hemmenden Wirkung ist schwer zu geben, zumal Cholin die Nierenarterien erweitern soll, worauf stärkere Diurese zu erwarten wäre. Vom Hypophysenhormon wird angenommen, daß es an den Tubuli angreift und die Rückresorption verstärkt (Poulson (38)). Möglicherweise greift Cholin auf nervösem Wege ebenfalls an den Tubuli an. In diesem Sinne spräche, daß die spezifischen Gewicht in den Fällen mit ausgeprägter Hemmung nach 2—3 Stunden viel höhere Werte erreichten als im einfachen Wasserversuch. Es liegt also nicht eine Ausscheidungshemmung der harnpflichtigen Stoffe, sondern nur eine Hemmung der wässrigen Sekretion vor. Die Niere leistet unter Cholinesterwirkung stärkere Konzentrationsarbeit.

Wir interessierten uns nun weiter, vor allem im Hinblick auf die Arbeit von Nöll (30), für die Wirkung auf die Magensekretion beim Menschen. Wir gingen so vor, daß die fraktionierte Ausheberung nach Alkoholprobetrunk in üblicher Weise vorgenommen wurde, dann aber nach ungefähr einer Stunde D1 83 injiziert und nun die Sekretion weiter in Abständen von 10—15 Minuten verfolgt wurde. Dabei wurden in den einzelnen Portionen nicht mehr als 15—20 ccm abgesaugt, also nicht immer die zur Verfügung stehende Menge. Wir prüften sowohl An- und Subazide, als auch Norm- und Hyperazide. Bei Anaziden wurde in keinem Falle nach D1 83 Auftreten von freier Salzsäure festgestellt; dagegen wurde einige Male eine geringfügige Zunahme der Gesamtazidität ohne deutlichen Anstieg der Sekretionsmengen beobachtet (Tabelle 4, Beisp. 1). Interessant waren zwei Fälle von Atonie und Anazidität, wo sofort nach der Injektion und in den folgenden Portionen ein gallig gefärbter Magensaft mit alkalischer Reaktion gewonnen wurde, während vorher ein schwach saurer, nicht gefärbter Magensaft entleert worden war. In dem einen Fall, wo vorher nur sehr geringe Mengen (je einige ccm) vorhanden waren, trat eine Mengenzunahme, in dem anderen Falle, wo vorher jedesmal bequem 15 ccm abzusaugen waren, eine Mengenabnahme ein (Beisp. 2). Es handelte sich also in diesen Fällen um Rückfluß aus dem Duodenum infolge Oeffnung des Sphincter pylori. Dieselbe Wirkung ist interessanterweise auch durch Hypophysin erzielt worden. Elkeles (39) stellte an Hunden mit Hypophysin außer einer Verminderung der Säure und der Menge

Tabelle 3.

Beispiel 1: A. G., 69 J.
Hypertonie
1 l Tee

nach Std.	ohne D1 83	0,0002 D1 83
1/2	60/30	60/06
1	120/04	100/08
1,5	240/02	200/05
2	115/02	210/03
2,5	210/03	170/03
3	120/03	180/05
3,5	88/03	50/05
4	40/10	30/05
	993 ccm	1020 ccm

Beispiel 2: P. J., 23 J.
Mitralvitium
1200 ccm Tee

nach Std.	ohne D1 83	0,0002 D1 83
1/2	48/20	42/22
1	260/03	125/04
1,5	350/00	390/02
2	66/10	248/00
2,5	82/11	180/08
3	22/10	68/10
3,5	45/14	—
4	—	54/14
	879 ccm	1107 ccm

Beispiel 3: A. M.
Neurasthenie
1100 ccm Tee

nach Std.	ohne D1 83	0,0002 D1 83
1/2	200/10	60/10
1	420/06	230/06
1,5	400/03	300/04
2	300/03	55/11
2,5	65/04	24/20
3	60/04	27/21
3,5	100/14	15/24
4	22/20	14/18
	1567 ccm	725 ccm

Beispiel 4: E. B.
vegetative Neurose
1200 ccm Tee

nach Std.	ohne D1 83	0,0002 D1 83
1/2	425/06	125/21
1	450/06	330/08
1,5	550/04	430/04
2	250/06	300/03
2,5	60/05	75/11
3	75/05	50/20
3,5	85/09	15/19
4	20/10	22/21
	1915 ccm	1347 ccm

Tabelle 4.

Beispiel 1:
P. S., 60 J. ♂ anacide Gastritis

	nüchtern I	nüchtern II	Alkoholprobetrunk			0,0003 D1 83			
nach	10'	10'	10'	20'	30'	10'	20'	30'	40'
HCl	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ges. ac.	4	5	3	9	9	7	12	10	10

Beispiel 2:
P. S., 50 J. ♂ Anacidität, Hypotonie

	nüchtern				Alkoholprobetrunk						0,0002 D1 83			
nach	10'	20'	30'	40'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	10'	20'	30'	40'
HCl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Alk. Reakt.			
Ges. ac.	10	14	12	12	6	22	14	16	12	14	gallige Verfärbung			

Beispiel 3:
K. W., 44 J. ♂ Hyperacidität, Magen-Darmspasmen

	nüchtern				Alkoholprobetrunk					0,0002 D1 83					
nach	10'	20'	30'	40'	10'	20'	30'	40'	50'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
HCl	24	15	65	80	26	63	80	81	76	66	26	20	25	41	39
Ges. ac.	36	28	74	87	28	67	86	88	81	77	33	26	30	50	48

Beispiel 4:
L. G., 63 J. ♀ begd. Leberzirrhose.

		Alkoholprobetrunk				0,0002 D1 83					
nach	nüchtern	10'	20'	30'	40'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
HCl	8	0	16	16	1	0	0	0	zu wenig		
Ges. ac.	14	18	30	35	24	11	10	8	zu wenig		

auch duodenalen Rückfluß fest und erhielt beim Menschen ganz ähnliche Ergebnisse. Dem Verständnis dieser eigenartigen Wirkungen kommt man näher, wenn man sich vorstellt, daß die Pylorusöffnung ein aktiver Vorgang ist, der durch parasympathische Reizung ausgelöst wird. Pylorusschluß ist ein lähmungsartiger Ruhezustand; Pylorusöffnung dagegen bedeutet Arbeit (Ruhmann (40)). — Schöndube und Kalk (41) bekamen durch Hypophysenextrakt im größten Teil ihrer Fälle Herabsetzung, in zwei Fällen (neurotische Kranke) Steigerung, in den übrigen Fällen keine deutliche Beeinflussung der Magensekretion. Bei Patienten mit Norm- oder Hyperazidität trat nur in einem Fall einer Neurasthenie ein kurzer Anstieg der Säurewerte auf, in allen anderen Fällen eine deutliche Abnahme oder zum mindesten keine Zunahme (Beisp. 3 u. 4). Die Sekretionsmenge wurde nicht eindeutig beeinflußt. Wo vorher reichlich Magensaft geflossen war, blieb die Menge trotz starker Säureabnahme im wesentlichen unverändert, wo nur geringe Mengen vorhanden waren, trat nach D1 83 eher noch eine weitere Verminderung auf, so daß manchmal die Portionen nicht mehr zur Titration ausreichten.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß bei An- und Subaciden eine Förderung der Salzsäureproduktion etwa wie durch Histamin in keinem Falle, aber auch keine nennenswerte Förderung der wässrigen Sekretion zu verzeichnen war. Bei Kranken mit normalen und hyperaciden Werten trat eher eine Herabsetzung der Säuresekretion ein, ohne deutliche Beeinflussung der Sekretionsmenge. In zwei Fällen wurde ein prompter Duodenalrückfluß beobachtet.

Die Arbeit von Gebhardt und Klein (31) über Acetylcholin und Magensekretion kam heraus, als unsere Versuche schon vorlagen. In bezug auf die Säuresekretion kamen sie zu ähnlichen Ergebnissen. Vielleicht hätten auch wir öfter eine deutliche Zunahme der Sekretionsmenge erhalten, wenn wir jedesmal bis zum letzten Rest abgesaugt hätten. Es lag uns aber daran, den Kurvenablauf nicht durch das Absaugen zu beeinflussen. Jedenfalls bleiben die Fälle bestehen, wo nach D1 83 nicht einmal die zur Titration nötige Menge von 10 ccm erhalten werden konnte.

Die Nöllschen Ergebnisse am Pawlow-Fistelhund lassen sich also auf den Menschen nicht ohne weiteres übertragen. Eine therapeutische Anwendung zur Förderung der Magensekretion kommt nach unseren Feststellungen nicht in Frage.

Endlich untersuchten wir den Einfluß von D1 83 auf die Gallenblase und den Gallenfluß. In Abwandlung der bei uns üblichen Methode der röntgenologischen Entleerungsprüfung der kontrastgefüllten Gallenblase mit Hypophysin und Eidotter gaben wir statt Hypophysin D1 83 mit Eidotter. Hierauf erfolgte prompte Entleerung der vorher gut kontrastgefüllten Gallenblase genau wie mit Hypophysin. Dann versuchten wir die Entleerung mit D1 83 allein ohne Eidotter bei Gallenblasen, die mit Tetragnost ein normales Füllungsbild boten. Eine völlige Entleerung erzielten wir mit D1 83 allein in keinem Fall. Dagegen zeigte

sich in fast allen Fällen eine deutliche Kontraktion der Gallenblase kurz nach der Injektion, und zwar glaubten wir auf dem Film nicht nur eine einfache Verkleinerung des Gallenblasenschattens, sondern auch eine aktive Zusammenziehung mit Einkerbungen erkennen zu können. — In einigen Fällen — es handelte sich um leichte Cholecystopathien oder abgeklungene Cholecystitis — wurde die Beeinflussung der Gallensekretion mit Hilfe der Duedonalsonde untersucht. Sobald durch die Sonde einige Zeit Duodenalgalle abgeflossen war, gaben wir 0,0002 g D1 83 subkutan. Es trat entweder eine dunklere, zähere, als Blasengalle anzusprechende Galle bei ungefähr gleichbleibender Menge oder aber eine deutliche Vermehrung der Sekretion ohne wesentliche Aenderung der Konsistenz und Farbe auf. Es handelte sich in letzterem Falle wohl weniger um eine vermehrte Produktion von Lebergalle, als vielmehr um eine Oeffnung des Sphincter Oddi, analog der Oeffnung des Sphyncter pylori durch D1 83, und um eine Peristaltikanregung in den abführenden Gallengängen.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen, so ergibt sich als Wirkung von D1 83 beim Menschen prompte Blutdrucksenkung für mehrere Stunden, Blutzuckersenkung meist nach initialem Anstieg bei Diabetikern, Diuresehemmung, Herabsetzung oder keine Förderung der Magensaftsekretion, Kontraktion der Gallenblase, Oeffnung des Sphincter Oddi und pylori. Von einer therapeutischen Brauchbarkeit konnten wir uns bisher nicht überzeugen. Für Zwecke der Gallenblasendiagnostik kann es das Hypophysin ersetzen.

IV.

Es ist kein Wunder, daß bei der außerordentlich vielseitigen pharmakologischen Wirkung des Cholins und seiner Derivate schon lange und immer wieder versucht wurde, diese therapeutisch nutzbar zu machen. Interessanterweise fußten die ersten therapeutischen Anwendungsversuche von Cholin nicht auf seinen Eigenschaften als parasympathisches Reizmittel, die damals noch nicht erforscht waren, sondern auf seinen Eigenschaften als Zellgift.

Auf Grund der Feststellung von Schwartz (42), daß bei Radiumbestrahlung bebrüteter Hühnereier das Lecithin im Eidotter sehr leicht zersetzt wird, daß das Lecithin also besonders strahlenempfindlich ist, wurde von anderen Autoren (Exner, Zdarek (43), Werner (44)) das Verhalten von Lecithin nach Bestrahlung mit Radium und Röntgenstrahlen weiter untersucht und dabei festgestellt, daß durch Vorbestrahlung aktiviertes Lecithin auf die Haut eine sehr ähnliche Wirkung ausübt wie eine direkte Bestrahlung. Werner stellte fest, daß diese Wirkung hauptsächlich dem im Lecithin enthaltenen Cholin zuzuschreiben sei, das durch die Bestrahlung frei wird. Durch spätere Untersuchungen ergab sich, daß Cholin, vor allem das basische Cholin, und das borsaure Cholin, das unter dem Namen Encytol in den Handel kam, auch ohne vorherige Bestrahlung eine strahlenähnliche Wirkung

ausübt. Aus dem Wernerschen Institut erschienen eine Reihe von Arbeiten (44, 45), die sich mit der „chemischen Imitation der Strahlenwirkung" und der Chemotherapie des Krebses beschäftigten. Mit Hilfe von Cholininjektionen wurde bei Tieren typische Strahlenwirkung wie Aspermie, Hodennekrose, Sterilität bei weiblichen Tieren erzielt; es wurden Rattensarkome und Mäusebrustkrebse durch intratumorale Injektionen geheilt. Versuche beim Menschen, Krebs auf diese Weise zu behandeln, waren dann aber sehr wenig befriedigend. Die Anwendung von reinem Cholin war auch nicht ungefährlich, da Cholin sich leicht zersetzt und das sehr giftige Neurin entsteht. Allmählich wurden alle diese Versuche der Krebsbehandlung, so vielversprechend sie erst erschienen, wieder aufgegeben.

Aehnlich erging es den Versuchen der Tuberkulosebehandlung mit Cholin. Deyke und Much (46) fanden 1908, daß bei Einsaat eines Tuberkelbazillenstammes in eine Gehirnemulsion die Bazillen allmählich ihre Säurefestigkeit verlieren und zugrundegehen. Sie führten diese Wirkung auf das Lecithin zurück und machten nun weitere Versuche in vitro mit Lecithin, Cholin, Neurin und Betain. Dabei erwies sich vor allem Neurin und Cholin als in hohem Maße bakteriolytisch auf sämtliche geprüften Tuberkelbazillenstämme. In den folgenden Jahren wurde auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse versucht, die Tuberkulose mit Cholin zu behandeln. Benutzt wurde in der Regel Encytol, und zwar intravenös, wo es bei langsamer Infusion von ¼—1%iger Lösung keine unangenehmen Nebenerscheinungen macht. Bei Knochen- und Hauttuberkulose sollen deutliche Erfolge erzielt worden sein (Mehler und Ascher (47)). Bei der Lungentuberkulose wurde zum Teil starke Fieberreaktion beobachtet. In vitro macht Borcholin übrigens nur geringe Bakteriolyse, Mehler und Ascher nahmen an, daß im Körper freies Cholin abgespalten und dadurch wirksam wird. Therapeutische Versuche mit Kupfer-Lecithin-Verbindungen waren schon vorher versucht worden, auch hier wurden z. B. beim Lupus Erfolge beschrieben (Strauß (48)).

Die ersten systematischen Versuche, die parasympathische Reizwirkung des Cholins therapeutisch zu verwerten, wurden von Klee und Großmann (33) gemacht. Es war damals noch schwierig, ein geeignetes Präparat zu bekommen. Die Autoren benutzten zuerst ein im Institut von Magnus hergestelltes salzsaures Cholin, später das Cholin. chlorat. medicinale der Firma Merck. Nach dem Vorgehen von Mehler und Ascher (47) wurde die langsame intravenöse Infusion angewandt. 0,6 mg Cholin pro Minute und kg beim Erwachsenen wurden ohne störende Nebenwirkung vertragen. Entsprechend wurde z. B. bei einem Manne von 60 kg Gewicht 600 mg ¼%iger Cholinchlorid-Lösung in etwa 17 Minuten infundiert. Außer der schon bekannten Allgemeinwirkung des Cholins: Hitzegefühl, Gesichtsrötung (gleich: periphere Gefäßerweiterung), Speichelfluß, seltener Tränensekretion, Pulsverlangsamung, Blutdrucksenkung (diese betrug bei Normaldrurck 5—10 mm; bei Hypertonus 50—70 mmHg) wurde manchmal eine Diuresezunahme

beobachtet. Bei einer Kranken trat eine Viertelstunde nach der Injektion ein typischer Migräneanfall auf. Am weißen Blutbild wurde keine regelmäßige Veränderung festgestellt. Die Ergebnisse der Blutzuckerkontrolle wurden schon oben mitgeteilt. Die Autoren wandten dann ihr Hauptaugenmerk der Magen-Darmwirkung des Cholins zu. Spatz und Wiechmann (22), die zuerst an Magen-Darmgesunden Menschen die Cholinwirkung röntgenologisch prüften, bezeichnen die Wirkung als individuell sehr verschieden (sie gebrauchten allerdings zwei unzuverlässige Präparate), in einem Teil ihrer Fälle konnten sie eine passagebeschleunigende Wirkung beobachten. Klee und Großmann konnten nun bei Darmatomie infolge Peritonitis und Laparotonie sehr schöne und prompte Erfolge mit Cholininjektionen erzielen. Es zeigte sich auch eine gleichzeitige günstige Wirkung auf den Puls und das Allgemeinbefinden. Ferner wurden therapeutische Erfolge bei nervöser mit Subazidität einhergehender Dyspepsie erzielt, bei Kranken mit atonischer Obstipation war die Wirkung gering oder doch nur vorübergehend. — Ullmann (27) hatte schon vorher Erfolge mit Cholin bei postoperativer Magenatonie erzielt. Von chirurgischer Seite wird Cholin und seine Derivate immer noch relativ wenig bei Darmlähmungen angewandt. Physostigmin und Prostigmin, Hormonal und Neohormonal werden bevorzugt. Letztere gelten als cholinfrei. In einer kürzlich erschienenen zusammenfassenden Darstellung über „Postoperative Peristaltikanregung und Atoniebekämpfung“ führt Caffier (49) das Cholin nur kurz als nicht sehr günstig wirkendes Mittel an und zitiert dazu Berichte von Rothschild und Melchior (50). Boas (51) erwähnt noch 1925 in seinem Lehrbuch über Magen-Darmkrankheiten Cholin mit keinem Wort. In anderen Lehrbüchern der inneren Medizin und der Chirurgie wird Cholin kurz als Mittel gegen postoperative Darmlähmung erwähnt.

Ueber die Befunde von Gebhardt und Klein (31) in bezug auf die Magensekretion wurde schon berichtet. Sie beobachteten bei therapeutischer längerer Anwendung von Acetylcholin (verwandt wurde Acetylcholin „Roche“ tgl. 0,1 g subkutan oder 0,3 g als Suppos.) eine Besserung des Allgemeinbefindens, der Appetitlosigkeit und der Obstipation, nicht aber eine dauernd vermehrte Säuresekretion Sie stehen hiermit im Gegensatz zu Faroy und Deron (52), die bei einer Kur von 12 Acetylcholin-Injektionen à 0,2 g (also die doppelte Tagesdosis wie Gebhardt und Klein!) einen fortschreitenden Anstieg der Säurewerte bei Subaziden feststellten.

Zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks und seiner Begleitsymptome hat sich ein Bromcholinester, das „Pacyl““, eingebürgert, das viel gegeben und von den Patienten gern genommen wird. Besserung der subjektiven Beschwerden sind zweifellos. Eine dauerhafte Blutdrucksenkung wurde wohl nicht beobachtet. Im Handel sind ferner die ähnlichen Präparate Sedicyl und Kathesin. In Rezeptbüchern wird Cholin gelegentlich als Mittel gegen paroxysmale und symptomatische Tachykardie angeführt.

Versuche, die Gefäß-dilatierende Wirkung des Acetylcholins bei der Behandlung von Angiospasmen, Raynaudscher Gangrän, „totem Finger", intermittierendem Hinken und ähnlichen Gefäßerkrankungen nutzbar zu machen, sind besonders in Frankreich gemacht worden. In Deutschland wandte Fischer (53) Acetylcholin als Injektion oder Suppos. mit meist nachweisbarem Erfolge bei den genannten Gefäßerkrankungen an. Bei Angina pectoris sah er keinen Einfluß. Wegen der Parallelität der Wirkung von Hypophysenhormon und Cholin sei hier erwähnt, daß Hypophysin mehrfach mit Erfolg bei derartigen Erkrankungen angewandt wurde (Pribam, Kopf (54)). — Entsprechend wie die Histaminkataphorese zur Hyperämisierung bei rheumatischen und myalgischen Erkrankungen wurde von Bettmann (55) die Acetylcholinkataphorese angewandt. Im Kriege wurden mit Erfolg Narbenkontrakturen durch direkte Cholininjektionen und die dadurch bewirkte Hyperämie behandelt (Fränkel (56)).

Theoretisch interessant sind neuere Versuche, Thyreotoxykosen mit „Ergocholin" (Diwag) zu behandeln, einem Kombinationspräparat aus Secale und Pacyl. Die theoretischen Voraussetzungen sind folgende: Secale, von Porges und Adlersberg (57) in die Basedowtherapie eingeführt, setzt die Erregbarkeit des Sympathicus herab, beeinflußt also günstig die gewöhnlich vorherrschenden thyreotoxischen Symptome. Pacyl erergt den Vagus, wirkt also im Endeffekt gleichsinnig. Durch Kombination beider Mittel soll nicht nur eine Summation der Wirkung, sondern auch eine gegenseitige Aufhebung der schädlichen Nebenwirkung (z. B. der durch Secale hervorgerufenen Kapillarspasmen) erzielt werden. Es wird von günstigen Erfolgen berichtet (Lurje, Bachrach (58)).

Nach einem ähnlichen Prinzip sind Angstneurosen mit Acetylcholin erfolgreich behandelt worden. Hierüber berichtete Misch (59) im vorigen Jahr in der Berliner medizinischen Gesellschaft. Dem Angstsyndrom: kontrahierte Hautgefäße, Pulsbeschleunigung, erhöhter Blutdruck, Pupillenerweiterung, verminderte Speichelsekretion, Erschlaffung der Muskulatur, wird die Cholinwirkung: Gefäßerweiterung, Pulsverlangsamung, Blutdrucksenkung, Pupillenverengerung, Vermehrung der Speichelsekretion, Tonisierung der Muskulatur entgegengesetzt. Eine Injektion von Acetylcholin kann den großen akuten Angstanfall kupieren. Bei peroraler Cholinmedikation ließen sich die Angtzustände wenigstens für die Dauer der Cholinmedikation völlig beseitigen. Jede Suggestionsmöglichkeit wurde dabei vermieden. Misch betont die theoretisch interessante Tatsache, „daß durch ein rein peripher wirkendes Pharmakon ein als rein psychisches Phänomen erscheinender Vorgang, ein Affekt, beseitigt werden kann".

Rein spekulativ kann man noch weitere Krankheitszustände finden, in denen ein Sympathicusreizsyndrom bzw. ein Parasympathicuslähmungssyndrom besteht und versuchen, dieses mit Cholin zu bekämpfen. Ein solches Syndrom, bei dem auch die Cholinbehandlung aus theoretischen Erwägungen versucht worden ist, ist das des Abstinenzstadiums

beim Morphinismus, wo sympathicotonische bzw. hyperthyreotische Symptome bestehen (daneben allerdings manchmal auch vagotonische). Nach den Ueberlegungen von Wuth (60), der die Forderung nach einem, den sympathischen Tonus dämpfenden Mittel erhebt, wurde von Klee und Großmann (33) mit gutem Erfolg in einigen Fällen von Morphium- bzw. Eukodalhunger Cholin infundiert. Es gelang, Morphinisten mit Hilfe von Cholin in einigen Wochen zu entwöhnen. Der Antagonismus Cholin:Morphin kommt auch in der experimentellen Feststellung Arais (20) zum Ausdruck, daß der Cholingehalt des Darmes durch große Morphindosen vermindert wird. Die sehr interessanten theoretischen Erwägungen Loofs' (61), der die Erscheinungen des Morphinismus bzw. der Morphinabstinenz durch eine Verdrängung des Cholins aus dem Lecithinmolekül der Zelle durch das Morphin erklärt haben will, bedürfen weiterer experimenteller Begründung.

Es liegen endlich schon einige Berichte über therapeutische Anwendung des neuen Carbaminoylcholinchlorids (D1 83) vor. Bei der akuten Darmatonie der Tiere, z. B. bei Pferden, hat es sich als sicher wirkendes Therapeuticum bewährt (Haertle, Oppermann (62)). E. Schulze (63) wandte D1 83 bei der Praeeklampsie Schwangerer mit Erfolg an. Er erklärt die günstige Wirkung der Beseitigung der drohenden Eklampsie durch die Erweiterung der peripheren Gefäße und Blutdrucksenkung, durch Anregung der Schweiß-, Speichel- und Magensekretion, eventuell auch der Diurese, wodurch eklamptische Gifte ausgeschieden werden. Ein Einfluß auf die Wehentätigkeit bestand nicht. Schulze hatte auch gute Erfolge bei postoperativen Darmatonien zu verzeichnen.

Vergleicht man die pharmakologische Vielseitigkeit des Cholins und seiner Derivate mit dem, was an wirklich Brauchbarem in therapeutischer Hinsicht übrig bleibt, so muß man zugeben, daß hier eine erhebliche Kluft besteht. Woran liegt das? Zunächst zweifellos daran, daß es sich, besonders bei den Derivaten, um relativ erst kurze Zeit bekannte Stoffe handelt, deren klinische Wirksamkeit noch weiterer Erforschung bedarf. Betrachten wir die jetzt schon vorliegenden Ergebnisse aber im einzelnen, so sehen wir, daß am vielversprechendsten die therapeutischen Versuche sind, wo es sich nicht nur um die Hebung einzelner brachliegender parasympathischer Funktionen z. B. Blutdrucksenkung, Obstipationsbehebung), sondern um eine Umstimmung der vegetativen Funktionen im Ganzen handelt (Hyperthyreose, Angstneurose, Morphinabstinenz).

Cholin ist ein körpereigener Stoff, und wenn einzelne Körperfunktionen, auf die das Cholin u. a. auch einen Eifluß hat, nicht richtig ablaufen, so liegt das wohl meist nicht am Cholinmangel, oder an einer herabgesetzten Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans, sondern an ganz anderen, durch parasympathische Reizung nicht zu beeinflussende Störungen (Stoffwechsel). Wo die Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans herabgesetzt ist, wie bei der postoperativen Darmlähmung, da ist auch

ein therapeutischer Erfolg durch ein Mehrangebot von Cholin zu verzeichnen. Sicherlich ist der Cholingehalt in den einzelnen Organen zeitlich und individuell sehr verschieden, so daß also auch die Ansprechbarkeit auf von außen zugeführtes Cholin sehr verschieden und vorher nicht zu übersehen ist. Auch kann man das gewollte Ziel der Hebung einer einzelnen gestörten parasympathischen Funktion nicht mit Gewalt durch erhöhte Dosierung erreichen, weil dann sofort alle übrigen bisher normal ablaufenden parasympathischen Funktionen übersteigert würden, und die schädlichen Nebenwirkungen also den gewollten Effekt zunichte machen würden. Daß der Antagonist des Cholins, das Atropin, ein therapeutisch soviel brauchbareres Pharmakon ist, liegt zum großen Teil daran, daß es sich um einen nicht-physiologischen Stoff, um ein körperfremdes „Gift" handelt. Der Körper kommt eher in die Lage, in seiner von ihm selbst besorgten Erregung seines vegetativen Nervensystems gehemmt werden zu müssen, als umgekehrt, da anscheinend die Hemmung viel weniger physiologisch organisiert ist als die Erregung. Es gibt mehr Vagotoniker als Vagohypotoniker.

Es wird sich also in Zukunft mehr um die Erforschung der Physiologie und der pathologischen Physiologie des körpereigenen Cholins, als um die Pharmakologie des Cholins und seiner Derivate, die ja nun schon ziemlich bekannt ist, handeln, in der Richtung etwa der Forschungen Straubs (15) und seiner Mitarbeiter. Sind die Störungen der physiologischen Cholinwirkung genauer bekannt, so werden sich hieraus auch die geeigneten Bedingungen für das Einsetzen der Cholintherapie ergeben.

Literatur.

1. Strecker: Liebigs Annalen d. Chemie 123, 155 (1862); 148, 77 (1868).
2. Diakonow: Med.-chem. Untersuchungen, herausg. v. Hoppe-Seyler, H. 2, S. 221 (1867). — Centralbl. f. med. Wiss. 1868, S. 2.
3. Gulewitsch: Liebigs Annalen d. Chemie 134, 29 (1865). — Hoppe-Seyler, Z. phys. Chemie 27, 50 (1899).
4. Mott u. Halliburton: Erg. d. Physiol. 12, 353 (1905).
5. Sieburg u. Patzschke: Z. f. d. ges. exp. Med. 36 (1913).
6. Wurtz: Liebigs Annal. d. Chem. Suppl. 6, 116 u. 197 (1868).
7. Guggenheim: Die biogenen Amine. 1920. Berlin.
8. Lichtwitz: Klin. Chemie 2. Aufl. 1930 (Verl. Springer).
9. Dale u. Dudley: Journ. of physiol. 68, 97 (1929).
10. Kapfhammer u. Bischoff: Hoppe-Seyler Z. 191, 3—4 (1930). — 199, 1—3 (1931). — 200, 4—6 (1931). — 207, 1—2 (1932).
11. Wrede u. Keil: Hoppe-Seyler Z. 194 (1931).
12. Dale: Journ. of pharm. a. exper. therap. 6, 147 (1914). — Dale u. Burn: Journ. of physiol. 1926.
13. Kraitmair: Arch. exp. Pathol. 164, 346 (1932).
14. Schübel: M. m. Wo. 8, 168 (1933).
15. Straub: Arch. exp. Pathol. 169 (1932).
16. Hunt u. Taveau: Brit. med. Journ. 2, 1788 (1906).
    Hunt: J. pharm. a. exp. ther. 1, 303 (1910).
    Hunt: J. pharm. a. exp. ther. 7, 301 (1915).
    Dale u. Richards: J. physiol. 52, 110 (1918).
17. Feldberg u. Minz: Arch. exp. Pathol. 163, 66 (1932).
18. Löwi u. Nawratil: Pflüg. Arch. 189, 239 (1921) — 206, 123 (1924) — 214, 678 (1926).

19. Plattner und Bauer: Pflüg. Arch. 214, 113 (1926) — 220, 180 (1928).
Kahn: Pflüg. Arch. 189, 482 (1921).
20. Weiland: Pflüg. Arch. 147, 171 (1912).
le Heux: Pflüg. Arch. 173, 8 (1918) — 179, 177 (1920) — 190, 280 u. 301 (1921).
v. Kühlewein: Pflüg. Arch. 191, 99 (1921).
Arai: Pflüg. Arch., 193, 359 (1922) — 195, 390 (1922).
21. Schilf: Arch. exp. Pathol. 166, 21 (1932).
22. Spatz u. Wiechmann: M. m. Wo. 1924, S. 1425.
23. Hösch: M. m. Wo. 1926, Nr. 9.
Ishyama: cit. Kongr. centr. bl. Bd. 43, 586 (1926).
24. Riesser: Arch. exp. Path. 161, 34 (1931),
Riesser u. Steinhausen: Pflüg. Arch. 197, 289 (1922),
Miura: Arch. exp. Path. 163 (1932).
25. Janssen: Arch. exp. Path. 119, 31 (1927).
26. Wacholder u. v. Ledebur: Pflüg. Arch. 225/26 (1930).
27. Ullmann: Diskuss. 4. Tagung Verd.- u. Stoffw.-Krankh. Berlin 1924, cit. b. Klee u. Großmann (33).
28. Bagnaresi: cit. Kongr. centr. bl. 61, 820 (1931),
Reggiani: cit. Kongr. centr. bl. 62, 14 (1931).
29. Wilkinson, Allodi: cit. Gebhardt u. Klein, Kli. Wo. 1933, S. 535 (31).
30. Nöll: Inaug.-Diss. Gießen. 1932.
31. Gebhardt u. Klein: Kli. Wo. 1933, S. 535.
32. Bornstein u. Vogel: Bioch. Zeitschr. 122, 274 (1921).
33. Klee u. Großmann: M. m. Wo. 1925, S. 251.
34. Dresel u. Zennin: Bioch. Z. 139, 463 (1923).
35. Condorelli: zit. Kongr. z. Bl. 62, 392 (1931).
36. Küppers: Kli. Wo. 1930, S. 2137.
37. Tannhauser: Stoffwechselkrankheiten.
38. Poulson: Kli. Wo. 1930, S. 1245.
39. Elkeles: Z. f. d. ges. exp. Med. 51, Heft 1—2 (1926).
40. Ruhmann: Med. Klin. 1930, S. 343.
41. Schöndube u. Kalk: Arch. f. Verd.-Krankh. 36, H. 304 (1925) — H. 5—6 (1926).
42. Schwartz: zit. b. Wetterer, Handb. d. Rtg. u. Rad.ther. Bd. I, 3. Aufl. 1919.

43. Exner, Zdarek: zit. b. Wetterer, Handb. d. Rtg. u. Rad.ther. Bd. I, 3. Aufl. 1919.

44. Werner: M. m. Wo. 1905, Nr. 15 — DMW. 1905, Nr. 2 — Med. klin. 1912, S. 1160.

45. Werner u. Ascher: Strahlentherapie, 1912, Bd. I, H. 4, Szesci: M. Kl. 1912, 1162.

46. Deyke u. Much: M. m. Wo. 1909, S. 1985.

47. Mehler u. Ascher: M. m. Wo. 1913, S. 748.

48. Strauß: M. m. Wo. 1912, S. 2718.

49. Caffier: M. m. Wo. 1933, S. 176 u. 219.

50. Rotschild: Med. Klin. 1932, H. I, Melchior: D. Chirurg, 1929, S. 1198.

51. Boas: Lehrb. d. Magen- u. Darmkrankh. 1925.

52. Faroy u. Deron: cit. b. Gebhardt u. Klein (31).

53. Fischer: Therapie d. Gegenwart 34 (1932).

54. Pribram: M. m. Wo. 1920, Nr. 45 — Kopf: M. m. Wo. 1925, S. 940.

55. Bettmann: M. m. Wo. 1933, S. 77.

56. Fränkel: M. m. Wo. 1915, S. 1410, 1448.

57. Porges u. Adlersberg: W. Kl. Wo. 1924, 327 — Kli. Wo. 1925, Nr. 31.

58. Lurje: D. M. Wo. 1932, Nr. 23, Bachrach: Med. Welt, 1932, Nr. 32.

59. Misch: D. M. Wo. 1932, S. 542.

60. Wuth: M. m. Wo. 1923, S. 1266.

61. Loofs: Z. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 79, 433 (1922).

62. Haertle: Tierärztl. Rundschau 1932, Nr. 15, Oppermann: Dtsch. tierärztl. Wo. 1932, Nr. 6.

63. E. Schulze: Z. Gynäkol. 43, 2603 (1932).

Lebenslauf.

Ich bin in Stettin geboren am 21. 1. 1905 als Sohn des Arztes Dr. Georg Freund und seiner Frau Clara, geb. Kuhlo. In Stettin besuchte ich das Schiller-Realgymnasium und legte hier die Reifeprüfung im Februar 1923 ab. Die vorklinischen Semester studierte ich in Freiburg und Kiel, bestand das Physikum 1925 in Kiel, besuchte dann in den klinischen Semestern die Universitäten Wien, Bern, Berlin und Hamburg, wo ich im Frühjahr 1928 das Staatsexamen ablegte. Ich war dann Medizinalpraktikant im Städtischen Krankenhaus Altona nacheinander auf der Inneren, Chirurgischen und Pathologischen Abteilung. Anschließend wurde ich Assistent an der Pathologischen Abteilung bei Professor Dr. Stoeckenius, wo ich eine Arbeit über Eiweißsteine anfertigte. Am 1. Mai 1930 ging ich als Assistent an die Innere Abteilung des Städtischen Krankenhauses Stettin und arbeitete dort unter Leitung von Professor Dr. Neisser und später von Prof. Dr. Dennig bis zum Juli 1931. Nachdem ich vier Monate eine Assistentenstelle am Tuberkulosekrankenhaus Hohenkrug b. Stettin innegehabt habe, wo ich eine Arbeit über seltene generalisierte Tuberkuloseerkrankungen abschloß, kam ich am 1. 12. 31 an die Innere Abteilung des Städtischen Krankenhauses Reinickendorf unter Geheimrat Prof. Dr. Klemperer. Hier bin ich — zuletzt unter Leitung von Prof. von den Velden — noch als Assistent tätig. — Seit Dezember 1928 bin ich mit der Aerztin Dr. Ruth Freund, geborene Werckmeister, verheiratet.